

發明專利說明書 200301260

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 91136906 ※IPC分類： C07H17/08

※ 申請日期： 91-12-20

壹、發明名稱

(中文) 用於濕式粒化阿基黴素(AZITHROMYCIN)之方法

(英文) METHODS FOR WET GRANULATING AZITHROMYCIN

貳、發明人(共2人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 麥可 B. 佛吉歐尼

(英文) Michael Bruce FERGIONE

住居所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路·輝瑞全球研究及發展中心

(英文) Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美商·輝瑞產品公司

(英文) PFIZER PRODUCTS INC.

住居所或營業所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

(英文) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

代表人：(中文) 大衛 J. 伍德

(英文) DAVID JOHN WOOD

☒ 續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2姓名：(中文) 芭芭拉 A. 強生(英文) Barbara Alice JOHNSON住居所地址：(中文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路・輝瑞全球研究及發展中心(英文) Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA國籍：(中文) 美國 (英文) USA發明人 3

姓名：(中文) _____

(英文) _____

住居所地址：(中文) _____

(英文) _____

國籍：(中文) _____ (英文) _____

發明人 4

姓名：(中文) _____

(英文) _____

住居所地址：(中文) _____

(英文) _____

國籍：(中文) _____ (英文) _____

發明人 5

姓名：(中文) _____

(英文) _____

住居所地址：(中文) _____

(英文) _____

國籍：(中文) _____ (英文) _____

發明人 6

姓名：(中文) _____

(英文) _____

住居所地址：(中文) _____

(英文) _____

國籍：(中文) _____ (英文) _____

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國； 2001, 12, 21; 60/343,469
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【發明所屬之技術領域】

發明領域

粒化作用係自具有或不具有賦形劑的本體藥物物質形成顆粒之一方法，藉此增進該本體藥物或配方之性質。顆粒係由粉末顆粒的固態、乾燥附聚物所組成之製劑，其強度足以承受加工處理。顆粒一般含有一或多種活性成份及具有或不具有輔助性物質。顆粒能以一藥物形式使用；或善用其等較佳的可壓製性、流動性及產生有限粉塵之優點，而用於錠劑或膠囊的製造方法中。可經由潮濕粒化方法(諸如濕式粒化作用)，而使顆粒增大。

【先前技術】

發明背景

濕式粒化作用與乾式粒化作用不同之處，在於在濕式粒化作用中使用一粒化液(諸如水、有機液體或其混合物)，以製造顆粒。濕式粒化作用的優點包括：增進粉末的黏著性與可壓製性；增加密度；良好的分布作用(提供粉粒化或經細微碾磨的低劑量藥物之均一含量)；減少粉塵與氣溶膠之污染；及避免組份分離。

阿基黴素(Azithromycin)亦稱作9-去氧-9a-氮雜-甲基-9a-高紅黴素A，係自紅黴素A衍生出之一種廣泛的抗細菌性化合物。

可製造出多種不同形式的阿基黴素。例如，目前可商品取得的阿基黴素形式，係一種安定的結晶型、不吸水的

玖、發明說明

二水合物(在此亦稱作”形式A)，其係依據第6,268,489號美國專利中所述的方法製備之。然後使用水作為粒化液，藉由該二水合物的濕式粒化作用，而配製該商品化錠劑。

- 已知數種阿基黴素的結晶型非二水合物形式。例如，
- 5 第4,474,768號美國專利中揭露一種阿基黴素的吸水性結晶型水合物(其在此亦稱作形式B)。因為該形式的阿基黴素隨時可吸收不等量的水之傾向，故在配製期間難以處理。

所欲者係藉由濕式粒化作用形成阿基黴素非二水合物形式之顆粒。

10 【發明內容】

發明概要

- 本發明係有關形成非二水合阿基黴素顆粒之一種方法，其包括將非二水合阿基黴素粉粒與一粒化量的粒化液及選擇性地與一或多種賦形劑粉粒混合，以形成包含非二水
- 15 合阿基黴素與粒化液之濕式顆粒。然後將顆粒乾燥，以除去粒化液。

在本發明的方法中，非二水合阿基黴素係選自阿基黴素形式B、D、E、G、H、J、M、N、O、P、Q、R及其混合物。任擇地，阿基黴素為形式F。

- 20 本發明進一步有關一種藥學組成物，其包括一種非二水合阿基黴素與選擇性地至少一種藥學上可接受的賦形劑之顆粒。

本發明亦有關包括非二水合阿基黴素顆粒之藥學配方。

本發明進一步有關二水合阿基黴素顆粒，其中該顆粒

玖、發明說明

包括98%以上的二水合阿基黴素，及佔總重約2%至0%之一或多種藥學上可接受的賦形劑。

詳細說明

除非另外說明之，否則在此所論及的所有百分比應視
5 作重量百分比。

本發明係有關阿基黴素顆粒，其係藉由以水或非水為主的濕式粒化作用形成之。阿基黴素較佳為結晶型。任擇地，阿基黴素可為非結晶型或無定形者。

阿基黴素較佳亦為非二水合阿基黴素。阿基黴素更佳
10 為結晶型非二水合阿基黴素。

在本發明中，”顆粒”係界定為黏著一起或附聚之阿基黴素粉粒與選擇性地至少一種賦形劑粉粒。

如界定於此之粉粒，係包括非二水合阿基黴素粉末、藥學上可接受的賦形劑粉末，或包括先前自一種非二水合
15 阿基黴素粉末與選擇性地至少一種藥學上可接受的賦形劑所形成之顆粒。

非二水合阿基黴素係指所有非晶質與結晶形式的阿基黴素，其包括除了阿基黴素二水合形式(形式A)以外之所有多形體、異形體、籠形化合物、鹽類、溶劑化物與水合
20 物。

阿基黴素的數種結晶型非水合形式(包括形式D、E、F、G、H、J、M、N、O、P、Q及R)，係揭露於美國專利申請序號第10/152,106號(於2002年5月21日提出申請)，其教導在此完整地併入本案以為參考資料。

玖、發明說明

在本發明的一個實施例中，顆粒係製備自(1)阿基黴素的一種非二水合形式(選自形式B、D、E、G、H、J、M、N、O、P、Q與R或其混合物)及(2)選擇性地一或多種藥學上可接受的賦形劑。非二水合阿基黴素的該等形式係界定如下。

第I族與第II族異形體皆為阿基黴素的水合物及/或溶劑化物。在模腔中的溶劑分子，具有在特定條件下在溶劑與水之間互換之傾向。因此，異形體的溶劑/含水量可具有顯著的差異。形式B、F、G、H、J、M、N、O與P係屬於第I族阿基黴素，及屬於一單斜晶系 $P2_1$ 晶架群，其晶格尺寸為 $a = 16.3 \pm 0.3$ 埃， $b = 16.2 \pm 0.3$ 埃， $c = 18.4 \pm 0.3$ 埃及 $\beta = 109 \pm 2^\circ$ 。形式D、E與R係屬於第II族阿基黴素，及屬於一正交晶系 $P2_1 2_1 2_1$ 晶架群，其晶格尺寸為 $a = 8.9 \pm 0.4$ 埃， $b = 12.3 \pm 0.5$ 埃及 $c = 45.8 \pm 0.5$ 埃。形式Q係不同於第I族與第II族。

形式D阿基黴素之單晶結構的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_6H_{12}$ ，其係為阿基黴素單水合物單環己烷溶劑化物。形式D之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-6重量%的水與3-12重量%的環己烷。依據單晶數據，形式D之計算所得的水與環己烷含量分別為2.1與9.9%。

形式E阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_4H_8O$ ，其係為阿基黴素單水合物單四氫呋喃溶劑化物。藉由單晶分析得知，形式E係為一單水合物及單四氫呋喃溶劑化物。

玖、發明說明

形式G阿基黴素之單晶結構的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 1.5H_2O$ ，其係為阿基黴素倍半水合物。形式G之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2.5-6重量%水與低於1重量%的有機溶劑。形式G的單晶結構，在每個不對稱單元中包括2個阿基黴素分子及3個水分子。其係對應含水量理論值為3.5%之一個倍半水合物。形式G之粉末試樣的含水量，係約2.5%至約6%。總殘餘有機溶劑係低於結晶作用中所用的對應溶劑之1%。

形式H阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_3H_8O_2$ ，其係為阿基黴素單水合物半-1,2丙二醇溶劑化物。形式H為阿基黴素游離鹼的單水合物/半-丙二醇溶劑化物。

形式J阿基黴素之單晶結構的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ ，其係為阿基黴素單水合物半-正-丙醇溶劑化物。形式J之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-5重量%的水與1-5重量%的1-丙醇。計算所得的溶劑含量約為3.8%正-丙醇與2.3%水。

形式M阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_3H_7OH$ ，其係為阿基黴素單水合物半-異丙醇溶劑化物。形式M之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-5重量%水與1-4重量% 2-丙醇。形式M的單晶結構應為一單水合物/半-異丙醇化物。

形式N阿基黴素係第I族異形體之一混合物。該混合物含有不同百分比的異形體、F、G、H、J、M及其他，及含

玖、發明說明

有不同量的水與有機溶劑(諸如乙醇、異丙醇、正-丙醇、丙二醇、丙酮、乙腈、丁醇、戊醇等)。水的重量百分比可自1至5.3%，有機溶劑的總重量百分比可為2至5%，而各溶劑含量為0.5至4%。

- 5 形式O阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5C_4H_9OH$ ，依據單晶結構數據其係為阿基黴素游離鹼之半水合物半-正-丁醇溶劑化物。

形式P阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_5H_{12}O$ ，其係為阿基黴素單水合物半-正-戊醇溶劑化物。

- 10 形式Q阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot 0.5C_4H_8O$ ，其係為阿基黴素單水合物半-四氫呋喃溶劑化物。其含有約4%的水與約4.5%的四氫呋喃。

- 形式R阿基黴素的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot C_5H_{12}O$ ，其係為阿基黴素單水合物單甲基特-丁基醚溶劑
15 化物。形式R的含水量理論值為2.1重量%，及甲基特-丁基醚含量理論值為10.3重量%。

- 在本發明的另一實施例中，顆粒係製備自(1)阿基黴素形式F及(2)選擇性地一或多種藥學上可接受的賦形劑。形式F阿基黴素之單晶結構的化學式為 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot$
20 $0.5C_2H_5OH$ ，其係為阿基黴素單水合物半-乙醇溶劑化物。形式F之進一步的特徵，在於在粉末試樣中含有2-5重量%的水與1-5重量%的乙醇。形式F的單晶結構係以一單水合物/半-乙醇化物之形式在一單斜晶系 $P2_1$ 晶架群結晶，其不對稱單元含有2個阿基黴素、2個水及1個乙醇。其係為第I

玖、發明說明

族阿基黴素的所有結晶形式之異形體。水與乙醇含量的理論值分別為2.3與2.9%。

在本發明的另一實施例中，該顆粒包括至少約98%以上的阿基黴素形式A，及約2%至0%之一或多種藥學上可接受的賦形劑。該實施例進一步由第一例舉例說明之。

在本發明的方法中，一粒化液係界定為當與阿基黴素及選擇性地賦形劑粉粒混合時，促進黏著或附聚作用以形成顆粒之一種液體，。

粒化液之一粒化量，係足以讓粉粒黏著或附聚而不造成顯著的阿基黴素溶解作用之一量。

本發明的粒化液可為非水或水性者。

非水粒化液在此係界定為含水量為25體積%以下之一種有機溶劑。適宜的有機溶劑包括(但不限於)：乙腈、氯苯、氯仿、環己烷、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲醯胺、己烷、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基環己烷、N-甲基-吡咯烷酮、硝基甲烷、吡啶、環丁砜、四氫化萘、甲苯、1,2-三氯乙烷、二甲苯、乙酸、丙酮、苯甲醚、乙酸丁酯、特-丁基乙基醚、異丙基苯、二甲基亞砜、乙酸乙酯、乙基醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、pentanel、乙酸丙酯、四氫呋喃、C₁-C₆醇類及其混合物。

非水粒化液亦可為一或多種有機溶劑及/或水之混溶

玖、發明說明

混合物。

本發明之較佳的非水粒化液包括乙醇、異丙醇及其與水的混溶混合物，其進一步說明於本案第1至8例中。就非水粒化液而言，乙醇較佳用於形式F的粒化作用中。異丙醇較佳用於形式M的粒化作用中。

水性粒化液在此係界定為含水量為25%以上及上述一或多種適宜有機溶劑的含量少於75%之一粒化液。本發明之較佳的水性粒化液，係水與乙醇之混溶混合物，其進一步說明於本案第1至8例中。

10 在此所界定之“藥學上可接受的”一詞，係指該賦形劑必須與組成物中的其他組份相容，及對於服用者無害。

本發明之藥學上可接受的賦形劑包括：黏合劑、稀釋劑、崩解劑、潤滑劑、填料，載劑等等。此外，該賦形劑可具吸水性或不具吸水性。

15 黏合劑係將黏著性質賦予一顆粒，及因而確保一顆粒在乾燥與碾磨之後仍維持完整。其等攸關顆粒的顆粒尺寸均一性及該顆粒的壓製性質。適宜的黏合劑物質包括(但不限於)：澱粉(包括玉米澱粉與預膠凝澱粉)、明膠、糖類(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖及麥芽糖糊精)、聚乙二醇、
20 蠟、天然與合成膠(如阿拉伯膠、褐藻酸鈉)、聚乙炔基吡咯烷酮、纖維素聚合物(包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素等)。就水性粒化溶液而言，較佳的黏合劑包括羥丙基纖維素、聚乙炔基吡咯烷酮、預膠凝澱粉及糖類(例如蔗糖)。

玖、發明說明

在製造特定劑型時可使用潤滑劑，及當製造錠劑時通常使用潤滑劑。在本發明中，典型地在製錠作用之前添加一潤滑劑。典型地，在製錠步驟之前才添加一潤滑劑，及與顆粒混合一段短時間，以獲致良好的分散作用。典型的混合時間約為5分鐘。用於本發明的組成物中之潤滑劑，可為一或多種化合物。適宜的潤滑劑實例包括(但不限於)：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、滑石、二十二烷酸甘油酯、聚乙二醇、聚氧化乙烯聚合物(例如自美國康乃迪克州丹貝利(Danbury)的永備(Union Carbide)公司以註冊商標 Carbowax 取得之聚乙二醇及以註冊商標 Polyox 取得之聚氧化乙烯)、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯反式丁烯二酸鈉、DL-白胺酸、膠體氧化矽及技藝中所知之其他潤滑劑。較佳的潤滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅以及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑可構成錠劑重量之約0.25%至約10%，就較佳的潤滑劑而言，較佳約0.25%至約3%。

適宜的稀釋劑可為能夠提供可成型性與良好流動之一或多種化合物。多種物質可作為填料或稀釋劑。適宜的稀釋劑或填料包括(但不限於)：噴霧乾燥型單水合或無水乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉、纖維素(如微晶纖維素、愛微塞爾(Avicel))、二水合或無水磷酸氫鈣(可自Mendell公司以註冊商標 Emcompress 或自美國紐澤西州 孟茅斯(Monmouth Junction)的 Rhone-Porlenc 公司以註冊商標 A-Tab 或 Di-Tab 而取得商品)、碳酸鈣、硫酸鈣及

玖、發明說明

技藝中所知之其他者。

在本發明中，崩解劑能以顆粒內及/或顆粒外之方式添加。崩解劑係用於促進投藥後之錠劑崩解或”分散”作用，及一般為澱粉類、黏土、纖維素、藻素、膠類或交聯型
5 聚合物。適宜的崩解劑包括(但不限於)交聯型聚乙烯基吡咯烷酮(PVP-XL)、澱粉羥基乙酸鈉及交聯型羧甲基纖維素鈉鹽。

若為所欲者，該顆粒或藥學配方亦可含有少量的無毒性輔助物質，諸如潤濕或乳化劑、酸鹼值緩衝劑等，例如
10 乙酸鈉、去水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯、月桂基硫酸鈉、硫代丁二酸二辛基鈉、聚氧乙烯去水山梨糖醇脂肪酸酯等。

在用於形成含有非二水合阿基黴素的顆粒之方法中，將非二水合阿基黴素粉末與一粒化量的一適宜粒化液混合
15 ，以形成位於顆粒/粒化液混合物中之良好顆粒，此後將其稱作”濕式顆粒”。

良好的顆粒典型地具有極少的微粒，具有均一的尺寸，及在乾燥與篩分之後維持完整。篩分作用例如可藉由一篩或磨完成。嫺熟技藝者通常可藉由觀察顆粒的一致性，
20 而作出主觀的判定。

在另一實施例中，粒化液係與非二水合阿基黴素粉粒及至少一種賦形劑粉粒混合，以形成顆粒。然後藉由適宜的方式將該等顆粒乾燥，以形成包括含有非二水合阿基黴素與藥學上可接受的賦形劑之顆粒之一藥學組成物。

玖、發明說明

選擇性地，在與粒化液混合之前，可將阿基黴素與賦形劑預摻合。預摻合作用可藉由摻合、混合、攪拌、振盪、翻滾、滾動或藉由任一種其他方法達成，而獲致一均質摻合物。阿基黴素與賦形劑較佳在低剪切條件下，在一適宜裝置(諸如V-摻合器、運輸式摻合器、雙錐摻合器或可在較佳的低剪切條件下運作的任一其他裝置)中混合。

在另一實施例中，待與粒化液及選擇性地賦形劑混合之非二水合阿基黴素粉粒，係以先前經粒化的阿基黴素粉粒形式存在。此外，該等先前經粒化的阿基黴素粉粒，可進一步在顆粒中包括一或多種藥學上可接受的賦形劑。

在本發明的方法中，該粉粒係與粒化液混合約5至45分鐘之時間。就量產規模而言，混合時間較佳約為20至35分鐘。就小型規模而言，混合時間較佳約為3至10分鐘。同時，濕式粒化作用一般在約20[°]C至30[°]C之間之溫度進行，及較佳約為室溫。

在獲致粒化液的均一分布及與粉粒的良好接觸之前提下，可使用任一設備以進行粒化液與粉粒之接觸。例如，可藉由在研鉢與不銹鋼碗中混合與潤濕該物質，而完成小規模的製造作用；而就大型數量而言，可使用具有增強棒的V-摻合器、行星式混合器、旋轉式粒化器、高剪切混合器及流化床粒化設備。

如技藝中所常見者，可藉由目測觀察與人工操控而判定成粒作用的程度。亦可藉由篩析、水分測量(諸如乾燥損耗(LOD))或其他適宜方法(諸如使用轉矩與能量消耗測

玖、發明說明

量之裝有測量儀器的端點分析)，而判定成粒作用的程度。

一特定的粒化液系統之選擇，係依數個因子(諸如所用的阿基黴素形式)而定，及可依據所欲的加工處理特性而加以選擇。例如，發現不同結晶形式的阿基黴素在不同溶劑中之溶解度特性不同。例如，形式A在水與異丙醇溶液中的溶解度遠低於其他形式。然而，所有結晶形式在乙醇中的溶解度似乎相近。

此外，在許多以有機物為主的粒化液(例如乙醇/水、異丙醇/水、異丙醇及乙醇)中，無須納入一賦形劑(特別是一黏合劑)，即可形成阿基黴素顆粒。因而，當不使用一黏合劑時，可獲致較高的藥物裝料量。

反之，就以水進行的阿基黴素粒化作用而言，較佳使用一黏合劑。

然而，就水而言，可使用即可取得的設備及藉由乾燥作用而除去殘餘的水；而當該方法涉及使用有機溶劑時，則可能需要附加的溶劑去除步驟。

在本方法中，較佳係以依據「人用藥品註冊之技術需求一致化國際會議」"在出版品"一致化準則：雜質：有關殘餘溶劑之準則"(於1997年7月17日推薦正式通過)中所訂準則之一方式，將阿基黴素濕式粒化。

在成粒作用之後，藉由適宜方式乾燥濕式粒化物中的顆粒，以除去粒化液。乾燥作用的條件與時間長度，係依所用的液體與物質質量而定。適宜的乾燥方法之實例包括(但不限於)盤式乾燥、鼓風乾燥、微波乾燥、真空乾燥及

玖、發明說明

流化床乾燥。選擇性地，在乾燥之前，可將濕式粒化物篩分。對於濕式粒化物之適宜的篩分操作，包括濕式碾磨作用與過篩。

典型地，與粒化液接觸之藥學配方包括約30至98重量
5 %(更佳約50至60重量%)的阿基黴素及至少一種賦形劑。

適用於濕式粒化作用之藥學配方，可包括約20%至約
90%的阿基黴素；約0.25%至約85%的黏合劑，較佳約0.5%
至約30%的黏合劑，更佳約0.5%至約6%的黏合劑；約0.5%
至約80%的填料；及約0.5%至約25%的崩解劑，更佳約
10 0.5%至約15%的崩解劑，及最佳約1%至約6%的崩解劑。

若使用一黏合劑，其可溶於水性或非水粒化液中。若
溶於粒化液中，黏合劑的用量可自約0.45%至約25%(重量/
液體體積)，用量較佳約5%至約10%(重量/體積)。任擇地
，在粒化作用前，可將乾燥形式的黏合劑納入粉末中。若
15 在粒化作用之前納入粉末中，黏合劑的用量可自約0.25重
量%至約85重量%(以粉末重量為基礎)，用量較佳約0.5重
量%至約30重量%(以粉末重量為基礎)，用量更佳約0.5重
量%至約6重量%(以粉末重量為基礎)。黏合劑的特定重量
百分比將依所選擇的特定黏合劑而定，如嫻熟配製者所知
20 者。任擇地，可同時在粒化液與粉末中納入黏合劑。

在粒化作用中所用的粒化液量，將依粒化液與藥物形
式而異。

在本發明的方法中，就形成非二水合阿基黴素顆粒而
言，用以形成良好顆粒之粒化液用量(以粉末的乾重百分

玖、發明說明

比示之)，將依藥物裝料量、阿基黴素是否為F形式、是否包括一吸水性賦形劑及該液體是否為水性或非水液體而異。

例如，若包括吸水性賦形劑(諸如交聯型羧甲基纖維素鈉鹽)，則需要較大量的水性粒化液。吸水性賦形劑係
5 界定為在35-50%的中等相對濕度顯著吸水超過約20%含水量之該等賦形劑(諸如交聯型羧甲基纖維素鈉鹽)，如見A. H. Kibbe所編輯之”藥學賦形劑手冊”第三版(美國藥學學會於2000年出版)。製程中所用的設備，亦影響粒化液的用量。例如，高剪切設備與較大規模的設備，其粒化作用典
10 型地需要較少的液體。

非吸水性賦形劑的實例為：澱粉羥基乙酸鈉、聚乙烷基吡咯烷酮、交聯型聚乙烷基吡咯烷酮(PVP-XL)及羥基丙基纖維素。

再者，形式F阿基黴素之粒化作用所需的粒化液量，
15 係高於其他非二水合阿基黴素形式。

基於該等變數，如下提供用於粒化不同的阿基黴素非二水合形式之適宜實施例。

在使用一水性粒化液之濕式粒化作用中，當阿基黴素的非二水合形式(形式F除外)之裝料量約為30%至98%及包
20 括吸水性賦形劑時，水性粒化液量典型地介於約18%至約45%之範圍，及較佳介於約30%與約40%之間。

在使用一非水粒化液之濕式粒化作用中，當阿基黴素的非二水合形式(形式F除外)之裝料量約為30%至98%時，非水粒化液量典型地介於約7.5%至約50%之範圍，及較佳

玖、發明說明

介於約10%與約20%之間。

- 5 在使用一水性粒化液之濕式粒化作用中，當以約30%至98%裝料量使用阿基黴素形式F及未包括吸水性賦形劑時，水性粒化液量典型地介於約20%至約40%之範圍，及較佳介於約25%與約35%之間。

在使用一水性粒化液之濕式粒化作用中，當以約30%至98%裝料量使用阿基黴素形式F及包括吸水性賦形劑時，水性粒化液量典型地介於約30%至約55%之範圍，及較佳介於約40%與約50%之間。

- 10 在使用一非水粒化液之濕式粒化作用中，當以約30%至98%裝料量使用阿基黴素形式F時，非水粒化液量典型地介於約10%至約55%之範圍，及較佳介於約20%與約30%之間。

- 15 在所採用的藥物裝料量高於約50%之實施例中，對於所有的阿基黴素形式而言，使用含水量低於50%之粒化液一般產生較佳的顆粒。在採用100%的阿基黴素裝料量之實施例中，含水量低於50%之粒化液係為較佳者，而含水量低於5%之非水粒化液係為更佳者。

- 20 更詳細地，用於高裝料量(更詳細地高於98%)的阿基黴素形式(形式F除外)之非水粒化液量，典型地約10%至約25%，及較佳約15%與約20%。

就形式F而言，用於高裝料量(更詳細地高於98%)的阿基黴素形式F之非水粒化液量，典型地介於約20%至約40%之間，及更佳介於約25%至約35%之間。

玖、發明說明

同時，用於高裝料量(更詳細地高於98%)的阿基黴素形式(形式F除外)之水性粒化液量，典型地約15%至約30%，及較佳約17%與約25%。

就形式F而言，用於高裝料量(更詳細地高於98%)的阿基黴素形式F之水性粒化液量，典型地介於約40%至約60%之間，及更佳介於約45%至約55%之間。

本發明的藥學組成物及顆粒，選擇性地包括顆粒內與顆粒外的附加組份(諸如抗氧化劑、懸浮劑、增稠劑等)。如用於此之”顆粒外的”或”顆粒外地”一詞，係指所稱物質係於或已於粒化作用之後以一乾燥組份形式添加。如用於此之”顆粒內的”或”顆粒內地”一詞，係指所稱物質係以或已經以一粒化作用組份之形式添加。

可在藥學組成物中納入調味劑。該等調味劑可選自合成的芳香油類及調味香料及/或來自植物葉片、花、果等之天然的油類、萃取物等等以及其組合物。該等調味劑可包括肉桂油、冬青油、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉樹油、百里香油、雪松葉油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏油及桂油。亦適用的調味劑為香草、柑橘油(包括檸檬、橘子、葡萄、萊姆及葡萄柚)及水果香精(包括蘋果、香蕉、梨、桃、草莓、紅莓、櫻桃、李、鳳梨、杏等等)。調味劑的量係依數種因子而定，包括所欲的器官感覺效應。在一錠劑中，調味劑典型地以自0.5重量%至約3.0重量%(以錠劑總重為基礎)之一量存在。

亦可在阿基黴素錠劑中添加其他的賦形劑與著色劑。

玖、發明說明

著色劑包括(但不限於)：二氧化鈦及/或適用於食品的染料(諸如該等稱作F.D.&C之染料)、鋁沈澱色料與天然著色劑(諸如葡萄皮萃取物、甜菜根紅粉末、 β 胡蘿蔔素、胭脂樹萃取物、胭脂紅、薑黃、辣椒紅等等)。著色劑係本發明的組成物中之一選擇性成份，當使用時，一般以至多約3.5%(以錠劑總重為基礎)之一量存在。

藉由本發明的方法所製得之阿基黴素顆粒與藥學組成物，可用於製備藥學配方，其包括(但不限於)：錠劑、膠囊及用於製備阿基黴素液態懸浮液的小藥囊。

在乾燥作用之後，顆粒可選擇性地進行附加的加工處理步驟，其包括(但不限於)：碾磨、過篩或其他篩分步驟、添加潤滑劑及/或其他賦形劑、製錠或膠囊化作用。

如所提及者，顆粒可依該物質所欲的最終用途，而選擇性地進行附加的加工處理步驟。附加的加工處理步驟包括(但不限於)：碾磨與壓製作用以形成錠劑。

在製藥產業中，通常使用碾磨作用以降低固態物質的顆粒尺寸。可取得多種類型的碾磨機，而鏈磨機係最常用的碾磨機類型之一。該類型的碾磨機使用一高速轉筒，在轉筒上連接數個鏈。該等鏈的連接方式，係使得刀面或鏈面與物質接觸。當物質進料至碾磨機中時，其撞擊旋轉中的鏈而分散為較小顆粒。在鏈的下方放置一篩，較小顆粒可通過該篩的開口。較大顆粒留置於碾磨機中，及繼續藉由該鏈打散，直至顆粒細至可通過篩為止。在本發明中可使用用於降低顆粒尺寸之任一適宜設備。

玖、發明說明

若為所欲者，可進一步加工處理該顆粒，以自經碾磨、過篩或未經碾磨的物質形成錠劑。如用於此之“錠劑”一詞，係意欲涵蓋所有形狀與尺寸之經壓製的藥學劑型。

在本發明中，選擇性地可使用設備以在加工處理期間協助粒化作用或粉末之進料。該粒化物或粉末可藉由螺旋鑽而螺旋進料，或藉由在壓錠機或膠囊化設備上的供料架葉片之方式而進料。協助進料之構件並不侷限於任一特定類型的設備，及可使用技藝中的任一已知設備，以協助粒化物或粉末之進料。

可藉由壓製或模塑作用，而自顆粒形成錠劑。典型的壓製技術係採用一活塞類型的裝置，該裝置在一循環中具有三個階段：1)填充(將錠劑的組成成份添加至壓製盒中)，2)壓製(形成該錠劑)，及3)射出(將該錠劑移出)。然後重複該循環。在一實施例中，可使用一種高速旋轉式壓錠劑。適宜的高速旋轉式壓錠劑之實例包括基連恩(Kilian) LX2(由德國科隆(Cologne)的IMA-Kilian公司所製造)及曼尼斯替(Manesty) BB4與馬克(Mark) IV(由英國利物浦的Manesty Machine股份有限公司所製造)。

錠劑可含有約10重量%至約90重量%的阿基黴素，較佳約25%至約80%的阿基黴素(以相對於阿基黴素與賦形劑總重之阿基黴素重量百分比為基礎)。膠囊可含有約10%至約100%的阿基黴素，較佳約25%至約95%的阿基黴素(以相對於阿基黴素與賦形劑總重之阿基黴素重量百分比為基礎)。用於懸浮液之小藥囊與粉末可含有約0.5%至約99%的阿

玖、發明說明

基黴素，較佳約0.75%至約20%的阿基黴素，更佳約1%至約10%的阿基黴素(以相對於阿基黴素與賦形劑總重之阿基黴素重量百分比為基礎)。

對於良好的錠劑重量控制而言，摻合物在高速壓錠機上的流動作用非常重要。對於流動性不良的摻合物而言，使用一壓力進料機通常可增進錠劑的重量控制。高速壓錠機之另一常見特性，係其採用預壓錠作用之能力。預壓錠作用係在該模充滿摻合物時，將該摻合物輕輕地振實，然後進行主要的壓製作用以形成錠劑。

在本發明中，粒化步驟產生可自由流動及具有良好的製錠特性之顆粒。”自由流動”一詞，係指在例如測量、導入包裝或進料至製錠或膠囊化設備方面的處理上之容易性。自由流動性物質具有較低的內聚力；及在不施用攪拌作用之下，在重力下具有可持續移動之能力。

可藉由技藝中已知的數種方法，評估一配方的流動性質。用於特徵化一粉末狀物質的配方性質之一種方法，係藉由體積密度之測量。藉由體積密度測量而提供流動特徵之相關敘述之一簡單方法，係卡爾(Carr)可壓製性指數(卡爾指數)。卡爾可壓製性指數係藉由比較初始與最終(振實)毛體積及填實速率，而評估可流動性之一簡單試驗。由卡爾可壓製性指數提供有關流動之一有用的經驗指引：

可壓製性指數(%)=[(振實密度-初始密度)/振實密度] X 100

本發明之顆粒的卡爾可壓製性指數較佳小於約34，更佳小於約31，及甚至更佳小於約28。

玖、發明說明

自本發明的粒化作用所製備之錠劑，展現可接受的物理特性(包括良好的脆性與硬度)。在儲存與運輸條件下，一錠劑對於剝落、磨損或破裂之抗力，係依其脆性而定。所欲的硬度可能依數種因子(諸如錠劑尺寸與形狀)而異。

5 脆性係嫻熟技藝者所知之一標準試驗。在標準化條件下，藉由將一特定數目(一般為20個以上)的錠劑稱重，將其置於一旋轉式普列克斯玻璃(Plexiglas)滾筒中，在其中其等在藉由一徑向旋轉桿的折返迴轉期間被舉起，然後掉落約8英吋之距離，而測量脆性。在折返迴轉作用(典型地
10 以25 rpm迴轉100圈)之後，將錠劑重新稱重，及計算所磨損或剝落的配方百分比。對於大部分的藥物與食品錠劑而言，介於約0%至3%範圍(較佳約0%至1%)之脆性，係視作可接受的。脆性特佳係趨近0%。

一特定錠劑的硬度係依不同的因子而異，包括該錠劑
15 的尺寸與重量。

在一實施例中，該錠劑可為含有約250 mgA之一經改良的膠囊形狀，總重約為450 mg。在一實施例中，前述錠劑的尺寸為0.26英吋X 0.53英吋。如用於此之”mgA”一詞，係指阿基黴素游離鹼之毫克數。錠劑硬度可為約6至約
20 18 kP。

在另一實施例中，該錠劑可為含有約500 mgA之一經改良的膠囊形狀，總重約為900 mg。在一實施例中，錠劑的尺寸為0.33英吋X 0.67英吋。錠劑硬度可為約6至約26 kP。在另一實施例中，該錠劑可為含有約600 mgA之一經

玖、發明說明

改良的橢圓形狀，總重約為1070 mg。在一實施例中，前述錠劑的尺寸為0.41英吋X 0.75英吋。錠劑硬度可為約6至約26 kP。有關錠劑形狀之一參考文獻，可見”製錠規格手冊”第四版(美國華盛頓特區之美國製藥學會於1995年出版)

5 之第51頁第25圖。

選擇性地，可塗覆錠劑。塗覆一錠劑之原因可包括：遮掩藥物的味道；使得錠劑較容易吞嚥；保護錠劑免於包裝期間剝落；提供對於水份或光之一障阻層以增進產品安定性；及增進產品外觀或辨識度。

10 塗覆方法可包括使用一塗覆溶液或懸浮液，通常為水溶液(其具有適於噴灑作用的黏度及當施用時黏著於錠劑表面的性質)。在塗覆製程期間，將塗覆溶液或懸浮液霧化成為與該錠劑接觸之細微液滴。當液滴乾燥時，在錠劑上形成一薄膜(即為塗層)。具有數種用於塗覆錠劑之塗覆
15 設備類型。其中一類型係盤式塗覆機，其中錠劑於一盤中轉動，及當錠劑於盤中滾動時將塗覆溶液施用於錠劑上。另一種塗覆方法涉及將錠劑懸浮於一空氣柱中，同時將塗覆溶液噴灑於錠劑上(流化床方法)。可藉由任一已知方法塗覆錠劑，及實施方式並不侷限於任一特定設備。

20 錠劑塗層可為一種白色或有色的Opadry®(美國賓州西點(West Point)的Colorcon公司)懸浮液或為一種透明的Opadry®溶液。任擇地，一典型的塗層配方將包括一種成膜聚合物(諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙基吡咯烷酮(PVP))及附加的組份諸如塑化

玖、發明說明

劑、遮光劑、著色劑及抗氧化劑。

本發明的藥學組成物可用於治療細菌或原生動物感染。除非另外說明之，否則如用於此之”治療”一詞係指治療或預防一細菌或原生動物感染，包括治癒、降低該感染的
5 徵狀或減緩其惡化。

除非另外說明之，否則如用於此之”細菌感染”或”原生動物感染”一詞包括在哺乳類動物、魚類及鳥類所發生之細菌感染與原生動物感染，以及與細菌感染與原生動物感染相關之病症，該等感染可藉由投予抗生素(諸
10 如本發明的化合物)而加以治療或預防。該等細菌感染與原生動物感染及與該等感染相關之病症，包括(但不限於)下列各者：與肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流行性感
冒嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、黏膜炎摩拉克氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)
15 、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)或消化鏈球菌屬菌種 (*Peptostreptococcus spp.*)的感染相關之肺炎、中耳炎、鼻竇炎、支氣管炎、扁桃體炎及乳突炎；與膿
鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、鏈球菌C與G群、白喉梭狀芽胞桿菌 (*Clostridium diphtheriae*)或出血性放線桿
20 菌 (*Actinobacillus haemolyticus*)的感染相關之咽炎、風濕熱及血管球性腎炎；與肺炎枝原體 (*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumoniae*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流行性感
冒嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)或肺炎披

玖、發明說明

衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*) 的感染相關之呼吸道感染；與金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、凝固酶陽性的葡萄球菌 (諸如表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、出血性葡萄球菌 (*S. hemolyticus*) 等)、釀

5 膿鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、無乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、鏈球菌 (*Streptococcus*) C至F群 (小菌落鏈球菌)、綠色鏈球菌 (*viridans streptococci*)、微細棒狀桿菌 (*Corynebacterium minutissimum*)、梭狀芽胞桿菌屬菌種 (*Clostridium spp.*) 或巴爾通氏體

10 (*Bartonella henselae*) 的感染相關之無併發症的皮膚與軟組織感染、膿腫與骨髓炎、產褥熱；與腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 或腸道球屬菌種 (*Enterococcus spp.*) 的感染相關之無併發症的急性尿道感染；尿道炎與子宮頸炎；與砂眼披衣菌 (*Chlamydia*

15 *trachomatis*)、杜克氏嗜血桿菌 (*Haemophilus ducreyi*)、梅毒螺旋體 (*Treponema pallidum*)、溶尿尿漿菌 (*Ureaplasma urealyticum*) 或淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 的感染相關之性傳染疾病；與金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*) (食品中毒或中毒性休克徵候群) 或鏈球

20 菌 (*Streptococcus*) A、B與C群的感染相關之毒素疾病；與幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*) 的感染相關之潰瘍；與回歸熱包柔氏螺旋體 (*Borrelia recurrentis*) 的感染相關之系統性熱病徵候群；與巴格朵夫氏包柔氏螺旋體 (*Borrelia burgdorferi*) 的感染相關之萊姆 (Lyme) 病；與砂

玖、發明說明

眼披衣菌 (*Chlamydia trachomatis*)、淋病奈瑟氏球菌
 (*Neisseria gonorrhoeae*)、金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)、
 肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、膿腫鏈球菌
 (*Streptococcus pyogenes*)、流行性感冒嗜血桿菌
 5 (*Haemophilus influenzae*) 或李斯特氏屬菌種 (*Listeria*
spp.) 的感染相關之結膜炎、角膜炎、淚囊；與鳥型分枝
 桿菌 (*Mycobacterium avium*) 或細胞內分枝桿菌
 (*Mycobacterium intracellulare*) 的感染相關之散播性鳥型
 結核分枝桿菌素 (MAC) 疾病；與空腸彎曲桿菌
 10 (*Campylobacter jejuni*) 的感染相關之胃腸炎；與隱孢子
 蟲 (*Cryptosporidium spp.*) 的感染相關之腸內原生動物；
 與綠色鏈球菌 (*viridans streptococci*) 的感染相關之牙原
 性感染；與百日咳博代特氏桿菌 (*Bordetella pertussis*) 的
 感染相關之久咳；與產氣莢膜梭狀芽胞桿菌 (*Clostridium*
 15 *perfringens*) 或擬桿菌屬菌種 (*Bacteroides spp.*) 的感染相
 關之氣性壞疽；及與幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*) 或肺
 炎披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*) 的感染相關之動脈粥
 樣硬化。動物中之可加以治療或預防的細菌感染與原生
 動物感染以及與該等感染相關之病症，包括(但不限於)
 20 下列各者：與 *P. haem.*、出血敗血性巴斯德氏桿菌 (*P.*
multocida)、牛型枝原體 (*Mycoplasma bovis*) 或博代特氏
 桿菌屬菌種 (*Bordetella spp.*) 的感染相關之牛呼吸道疾病
 ；與埃舍利希氏桿菌 (*E. coli*) 或原生動物(亦即球蟲、隱
 孢子蟲等) 的感染相關之牛腸道疾病；與乳房鏈球菌

玖、發明說明

(*Strep. uberis*)、無乳鏈球菌(*Strep. agalactiae*)、停乳鏈球菌(*Strep. dysgalactiae*)、克雷白氏桿菌屬菌種(*Klebsiella* spp.)、棒狀桿菌屬(*Corynebacterium*)或腸道球菌屬菌種(*Enterococcus* spp.)的感染相關之乳牛乳腺炎

5 ；與胸膜放線桿菌(*A. pleuro*)、出血敗血性巴斯德氏桿菌(*P. multocida*)、枝原體(*Mycoplasma* spp.)的感染相關之豬呼吸道疾病；與埃舍利希式桿菌(*E. coli*)、細胞內勞索尼亞氏菌(*Lawsonia intracellularis*)、沙門氏菌屬(*Salmonella*)、赤痢螺旋體(*Serpulina hyodysenteriae*)的

10 感染相關之豬腸道疾病；與梭形桿菌屬菌種(*Fusobacterium* spp.)的感染相關之牛腐蹄病；與壞死厭氧性梭形桿菌(*Fusobacterium necrophorum*)或瘤型擬桿菌(*Bacteroides nodosus*)的感染相關之牛毛疣；與牛型摩拉克氏菌(*Moraxella bovis*)的感染相關之牛紅眼症；與

15 原生動物(亦即新孢子蟲)感染相關之牛的小產；與埃舍利希式桿菌(*E. coli*)感染相關之狗與貓的尿道感染；與表皮葡萄球菌(*Staph. epidermidis*)、中間型葡萄球菌(*Staph. intermedius*)、凝固酶陰性的葡萄球菌或出血敗血性巴斯德氏桿菌(*P. multocida*)的感染相關之狗與貓的

20 皮膚與軟組織感染；與產鹼桿菌屬菌種(*Alcaligenes* spp.)、擬桿菌屬菌種(*Bacteroides* spp.)、梭狀芽胞桿菌屬菌種(*Clostridium* spp.)、腸道球菌屬菌種(*Enterobacter* spp.)、真細菌屬(*Eubacterium* spp.)、消化鏈球菌屬(*Listeria* spp.)、卟啉單胞菌(*porphyromonas*)或普雷沃菌

玖、發明說明

(prevotella)的感染相關之狗與貓的牙或口感染。可藉由本發明的化合物與製劑加以治療的其他病況，包括瘧疾與動脈粥樣硬化。可依據本發明的方法與組成物加以治療或預防的細菌感染與原生動物感染以及與該等感染相關之病症，係述於J. P. Sanford等人之“杉弗氏(Sanford)抗微生物療法指南”第26版乙書(Antimicrobial Therapy公司於1996年出版)。

“有效量”一詞係指可阻止一哺乳類動物中之一細菌感染的發病、減輕其症狀、阻止其惡化或消弭該感染之阿基
10 黴素投藥量。

“哺乳類動物”一詞係指一動物個體，其係為分類學中哺乳綱之一員。哺乳綱例如包括人類、猴、黑猩猩、大猩猩、牛、豬、馬、羊、狗、貓、小鼠及大鼠。

在本發明中，較佳的哺乳類動物為人類。

15 雖然必須依所治療個體之物種、重量與病況及所選擇的特定投藥路徑而加以變化，阿基黴素典型地係以每日每公斤體重約0.2毫克(毫克/公斤/日)至約200毫克/公斤/日之劑量投藥，其係置於單一或分開的劑量(亦即每日自1至4個劑量)中。劑量較佳約2毫克/公斤/日
20 至約50毫克/公斤/日。

阿基黴素能以口服方式投藥，或藉由用於投予阿基黴素之其他已知方式投藥。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

玖、發明說明

實例

將藉由下列實例，進一步說明本發明。然而，應瞭解並不意謂本發明受限於此述之細節。

第1例

5 本體阿基黴素形式A、G、J、M或N之濕式粒化作用

可使用水性與非水粒化液，自本體結晶型阿基黴素之各種形式進行濕式粒化作用。所用的阿基黴素形式為A、G、J、M或N。所用的粒化液為乙醇95% (EtOH)、異丙醇(IPA)及水(H₂O)。

- 10 各本體藥物的3至5克試樣，係使用一種可變化速度的迷你鑽頭壓製機(美國加州索諾拉(Sonora)的Cameron Precisiom Engineering公司之微鑽頭型號164C-7)上之具有1/2英吋葉片的一彎曲型微刀型葉輪，在30立方公分(cc)的瓶中進行粒化作用。在使用前，將葉片彎曲至足
- 15 以掃掠所粒化物質之一角度，及容許該物質的一部份流動通過該葉片的頂部。將葉片彎曲至距垂直30°之一角度。將葉片彎曲，以仿造尼洛(Niro) SP-1高剪切粒化器(美國馬里蘭州哥倫比亞之Niro公司)的葉輪特性。以0.1至0.5毫升遞增的方式吸量液體，濕式混合2至3分鐘直至
- 20 藉由目測判定形成適宜的顆粒為止。所有的操作皆形成濕式顆粒，但該等使用水作為粒化液者在乾燥後的聚結情形，不如非水粒化液。所有的試樣皆於一強制熱風乾燥器中，於40 °C乾燥16小時過夜。對於手動粒化操控作用之目測觀察顯示，相較於非水粒化作用，水粒化作用

玖、發明說明

較軟及脆性較高。濕式粒化作用實驗的結果係歸納於下列第1表中。

第1表

操作#	藥物形式	粒化液	批料量	液體量(%)*	顆粒品質
1	A	乙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
2	G	乙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
3	M	乙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
4	N	乙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
5	J	乙醇	3克	1.0毫升(20%)	良好顆粒
6	A	異丙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
7	G	異丙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
8	M	異丙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
9	N	異丙醇	3克	0.5毫升(17%)	良好顆粒
10	J	異丙醇	3克	1.0毫升(20%)	良好顆粒
11	A	水	3克	0.5毫升(17%)	不良顆粒
12	G	水	3克	0.5毫升(17%)	不良顆粒
13	M	水	3克	0.5毫升(17%)	不良顆粒
14	N	水	3克	0.5毫升(17%)	不良顆粒
15	J	水	3克	1.0毫升(20%)	不良顆粒

5 *所列之百分比係相較於乾燥組份量之液體體積量

對於以乙醇、異丙醇及水所進行的阿基黴素本體藥物(形式A、G、J、M或N)之濕式粒化作用，進行掃描式電子顯微鏡(SEM)檢視。所用的放大倍數份範圍係自50至100倍
10。於4 x 5英吋紙質底片上拍取顯微照片。藉由掃描式電子顯微鏡而目測評估顆粒品質，結果示於下列第1A表中。

玖、發明說明

第 1A 表

操作	藥物形式	所用溶劑	減少微粒	表面變化
1	A	乙醇	是	是
2	G	乙醇	是	是
3	M	乙醇	是	是
4	N	乙醇	是	是
5	J	乙醇	是	是
6	A	異丙醇	是	是
7	G	異丙醇	是	是
8	M	異丙醇	是	是
9	N	異丙醇	是	是
10	J	異丙醇	是	是
11	A	水	不顯著	不顯著
12	G	水	不顯著	不顯著
13	M	水	不顯著	不顯著
14	N	水	不顯著	不顯著
15	J	水	不顯著	不顯著

由掃描式電子顯微鏡分析確認，對於所有 5 種藥物形式而言，使用 95% 乙醇與異丙醇可達到良好的粒化作用。

- 5 藥物結晶的表面似乎已經溶解，及其作用為黏合劑而有助於顆粒之形成。表面外觀係類似於顆粒上之一薄層分布的塗層。亦將”原本的”本體藥物中肉眼可見之微粒量減少。在不受限於任一理論之前提下，假設溶劑將微粒溶解。

- 對於所有的藥物形式而言，當仍舊潤濕時，水似乎可
- 10 達成一良好的粒化作用；但在乾燥之後，顆粒的脆性非常高，顯示其結合作用弱。由形式 J 所製造的顆粒品質稍微優於其他形式，但其可能歸因於所添加之水百分比高於其他形式之故。顯示若以水進行一顯然的過度潤濕作用，將製出脆性較低的乾燥顆粒，但其品質仍低於以非水液化液

玖、發明說明

所製得者。由掃描式電子顯微鏡(SEM)檢視顯示，結晶外觀係類似於初始本體。並未明顯地顯示微粒減少或表面溶解。就未使用一黏合劑或附加的賦形劑之本體阿基黴素而言，水本身並非一種良好的液化液選擇。

5 第2例

本體形式F阿基黴素之濕式粒化作用

使用水性與非水粒化液，自本體結晶型非二水合形式F阿基黴素進行濕式粒化作用。所用的粒化液為95%乙醇、異丙醇及水。

- 10 在使用前，將含有軟性團塊的形式F本體藥物過篩通過一個18網孔(1.0毫米)篩。在5克本體藥物上，使用如第1例所述之一種小型規模粒化方法。以0.1至1.0毫升遞增的方式吸量液體，直至形成顆粒為止(基於目測觀察)，接著進行濕式混合3至5分鐘。三個操作皆形成濕式顆粒，但使
- 15 用水之操作的顆粒性遠低於使用非水之操作。所有的試樣皆於40 °C乾燥16小時過夜。藉由目測觀察，在乾燥後的聚結狀態不佳之批料，係顯示其結合作用弱。該二非水液體之操作僅具有約50%的顆粒，而水之操作僅略微粒化。粒化作用結果係歸納於下列第2表中，而顆粒密度係示於第
- 20 2A表中。除非另外說明之，否則係藉由手動過篩通過一個18網孔(1.0毫米)篩，接著在凡凱爾(Van Kel)振實密度測定儀型號50-1200(美國紐澤西州愛迪森(Edison)的Van Kel Industries公司)上振實2000次，而測定乾燥顆粒之密度。僅非水粒化作顯示不同於本體藥物之密度變化。

玖、發明說明

第2表

操作	液體	批料量	液體量(%)	乾燥後之粒化結果
1	乙醇	5克	1.2毫升(24%)	不佳，約50%顆粒
2	異丙醇	5克	1.2毫升(24%)	不佳，約50%顆粒
3	水	5克	1.2毫升(24%)	極少顆粒、軟性、粉末狀

第2A表

類型	試樣	原本		振實	
		體積 (西西)	密度 (克/西西)	體積 (西西)	密度 (克/西西)
本體	9.0克	31.0	0.290	20.5	0.439
以乙醇粒化 (第1操作)	4.5克	12.0	0.375	8.5	0.529
以異丙醇粒化 (第2操作)	4.5克	12.5	0.360	9.0	0.500
以水粒化 (第3操作)	4.5克	15.5	0.290	10.5	0.429

- 5 使用附加的粒化液重複進行粒化作用，直至顆粒呈現幾乎過度濕潤及處於形成單一質體之邊緣為止。進行同一試驗，以測定顆粒緻密化作用是否因液體用量之增加而增加。配製方法與前述相同。如第2表與第2B表所示，形式F需要顯著較多的粒化液，方能製得品質與其他阿基黴素形式所製得者相近之顆粒(見第1例)。
- 10

玖、發明說明

第 2B 表

液體	批料量	液體量(%)	顆粒品質
乙醇 (第4操作)	5克	1.5毫升(30%)	良好的顆粒，硬質
異丙醇 (第5操作)	5克	1.7毫升(34%)	良好的顆粒，硬質
水 (第6操作)	5克	2.5毫升(50%)	中等的顆粒，但為軟質

第 2C 表

類型	試樣	原本		振實	
		體積 (西西)	密度 (克/西西)	體積 (西西)	密度 (克/西西)
本體	9.0克	31.0	0.290	20.5	0.439
以乙醇粒化 (第4操作)	4.5克	11.5	0.391	9.0	0.500
以異丙醇粒化 (第5操作)	4.5克	12.0	0.360	9.0	0.500
以水粒化 (第6操作)	4.5克	13.5	0.333	9.5	0.474

- 5 然後將試樣過篩通過一個18網孔篩，及測定密度(如上述第2C表所示)。在過篩之前與之後拍取乾燥試樣的掃描式電子顯微鏡(SEM)照片，以利評估之進行。

將三種本體藥物的乾燥顆粒過篩通過一個二篩套組，以試圖量化顆粒差異性。就目測而言，其等皆相似；但基於處理上之觀察而懷疑其等的脆性不同。直徑為3英吋的
10 篩套組係由上方的一個#18網孔篩(1000微米)及底部的一個#40網孔篩(425微米)與一個收集盤所組成。將約5克的各種顆粒置於頂篩上，及用手往兩側輕緩地搖動1分鐘。然後

玖、發明說明

將位於該二篩中之各者及該盤上之顆粒稱重。數據示於第2D表。發現使用水作為粒化液之第6操作，其顆粒脆性最高。篩析(第2D表)顯示，就作為粒化液而言，非水液體係優於水。

5

第2D表

液體類型	乙醇		異丙醇		水	
篩	第4操作	%	第5操作	%	第6操作	%
位於18網孔篩上	2.80克	58.1	2.35克	48.5	0.80克	16.9
位於40網孔篩上	1.90克	39.4	1.85克	38.3	2.58克	53.9
<40網孔	0.12克	2.5	0.64克	13.2	1.40克	29.2

以掃描式電子顯微鏡(SEM)檢視阿基黴素本體批料形式F顆粒與本體之顆粒尺寸、形狀與形態差異。所用的放大倍數份範圍係自50至100倍。在4 x 5英吋的拍立得底片上拍取顯微照片。就掃描式電子顯微鏡(SEM)檢視而言，第4至6操作似乎類似。所形成的顆粒非常粗糙及形狀不規則，及其尺寸範圍廣。具有共同的堆積式承載板。使用水所形成的顆粒，看來與使用非水粒化液所形成的顆粒相似。在不受限於任一理論之前提下，假設非水液體將微粒溶解或減少微粒數目。

第3例

非二水合阿基黴素配方之濕式粒化作用

使用水性與非水粒化液，自結晶型非二水合阿基黴素(藥物裝料量介於58%與83%之間)進行濕式粒化作用。

玖、發明說明

阿基黴素配方使用不同的藥物形式、藥物裝料量、稀釋劑、黏合劑、崩解劑及粒化液。稀釋劑包括不溶性微晶纖維素(愛微塞爾(Avicel) PH200, 美國賓州費城的FMC Bio- polymer公司)、無水磷酸氫鈣及可溶性無水與含水乳糖。黏合劑為羥丙基纖維素(克魯塞爾(Klucel) EF與EXF, 美國達拉威爾州威明頓(Wilmington)的Hercules Incorporated公司Aqualon部門)、預膠凝澱粉(澱粉1500, 美國賓州西點(West Point)的Colorcon公司)及聚乙烯吡咯酮(PVP、Plasdone C-30, 美國紐澤西州威恩(Wayne)的International Specialty Products公司)。崩解劑包括交聯型羧甲基纖維素鈉鹽(Ac-Di- Sol, 美國賓州費城的FMC Biopolymer公司)、澱粉羥基乙酸鈉(Explotab, 美國愛荷華州西達雷彼得(Cedar Rapids)的Penwest製藥公司)及交聯型聚乙烯基吡咯烷酮(PVP-XL, 美國紐澤西州威恩(Wayne)的International Specialty Products公司)。

所用的粒化液為水、乙醇95%、異丙醇及其混合物。所有的配方包括以顆粒外方式添加作為潤滑劑之2%硬脂酸鎂：月桂基硫酸鈉(9：1)。配方組成係示於第3表。

玖、發明說明

第3表

操作	藥物 (裝料量)	稀釋劑 (%)	黏合劑5%	崩解劑5%	粒化液 (添加%)*
1	G (83%)	愛微塞爾 PH200(10%)	無	Ac-Di-Sol	異丙醇:水 (80:20)(17%)
2	G (58%)	無水乳糖 (30%)	PVP C-30	Explotab	水 (13%)
3	M (58%)	磷酸氫鈣 (30%)	克魯塞爾 EF	Ac-Di-Sol	水 (30%)
4	M (58%)	愛微塞爾 PH200(30%)	澱粉 1500	Explotab	水 (14%)
5	N (83%)	無水乳糖 (10%)	無	Explotab	乙醇:水 (50:50)(15%)
6	N (58%)	磷酸氫鈣 (30%)	克魯塞爾 EF	Ac-Di-Sol (顆粒外)	水 (13%)
7	F (58%)	磷酸氫鈣 (30%)	克魯塞爾 EF	Ac-Di-Sol	水 (35%)
8	F (58%)	無水乳糖 (30%)	澱粉 1500	PVP-XL	乙醇:水 (20:80)(22%)
9	F (58%)	愛微塞爾 PH200(30%)	克魯塞爾 EF	Ac-Di-Sol	乙醇:水 (50:50)(30%)
10	F (58%)	磷酸氫鈣 (30%)	PVP C-30	PVP-XL	水 (17%)
11	J (60%)	磷酸氫鈣 (28%)	PVP C-30	Ac-Di-Sol	乙醇 (13.3%)
12	J (60%)	磷酸氫鈣 (28%)	PVP C-30	Ac-Di-Sol	乙醇 (30.6%)
13	J (60%)	無水乳糖 (28%)	克魯塞爾 EXF	Ac-Di-Sol	水 (15.5%)
14	J (60%)	無水乳糖 (28%)	克魯塞爾 EXF	Ac-Di-Sol	水 (37.5%)

*所列的百分比係相較於乾燥組份量之液體體積量

- 使用如第1例所述之一種小型規模方法，以進行該配
- 5 方之粒化作用。將用以製備各操作的10克批料之成份(潤滑劑除外)，在特布拉(Turbula)振動式攪拌器(瑞士巴塞爾(Basel)的Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik公司)上預摻合5分鐘。如第1例將摻合物粒化。以0.1至1.0毫升遞增的方式吸量液體，及混合2.5至6分鐘直至形成顆粒為止。

玖、發明說明

所有的試樣皆於40 °C乾燥16小時過夜。緻密化之量係依配方中所用的賦形劑而異。數據示於第3A表中。相較於本體形式F，在形式F顆粒(第7至10操作)中即使存在任一緻密化作用，所觀察到的緻密化作用亦極微。因為品質不佳，並未自該四項粒化操作中製出錠劑。在以形式M所進行的第3操作中
5 使用賦形劑與粒化液，而產生良好的粒化作用；但同一配方若以形式F進行之，則產生不良的粒化作用(第7操作)。

第3A表

操作	試樣類型	藥物形式	原本密度 (克/西西)	振實密度 (克/西西)
	本體藥物	G	0.290	0.450
1	顆粒	G	0.429	0.545
2	顆粒	G	0.450	0.562
	本體藥物	M	0.391	0.514
3	顆粒	M	0.500	0.600
4	顆粒	M	0.360	0.474
	本體藥物	N	0.450	0.600
5	顆粒	N	0.500	0.643
6	顆粒	N	0.562	0.692
	本體藥物	F	0.290	0.439
7	顆粒	F	0.346	0.500
8	顆粒	F	0.265	0.409
9	顆粒	F	0.310	0.450
10	顆粒	F	0.375	0.500
	本體藥物	J	0.377	0.649
11	顆粒	J	0.500	0.694
12	顆粒	J	0.375	0.529
13	顆粒	J	0.410	0.529
14	顆粒	J	0.333	0.450

10

該顆粒係於一種具有13/32英吋標準圓凹形(SRC)工具之單臺壓錠機(由英國利物浦的曼尼斯替(Manesty) F-壓製機)上壓製。使用約58%藥物裝料量配方之約250 mgA藥物

玖、發明說明

之錠劑重量為431毫克。為進行試驗，所欲者係使得所有的錠劑批料具有相同的尺寸與重量。在配方中具有83%裝料量之一個431毫克錠劑，含有約358 mgA的藥物。使用F-壓製機(因為可取得的顆粒數目少而以人工方式操作)，自各粒化作用(第7至10操作除外)製出10至15個錠劑。使用胥如寧格(Schleuniger)型號6D的錠劑測定儀(瑞士索洛森恩(Solothurn)的Dr. Schleuniger Pharmatron AG公司)，測定該錠劑的硬度。除了第5操作(83%裝料量)之外，所有操作的硬度值約為11 kP以上，第5操作的最大硬度約為7 kP。在37°C水中測定錠劑崩解時間(德國胡杉史坦(Heusenstamm)的Erweka GmbH公司之Erweka ZT72錠劑崩解作用測定儀)。測定形式J之錠劑脆性。試驗數據示於第3表中。

第3B表

操作	藥物形式	平均錠劑重量(毫克)(n=10)	平均錠劑硬度(kP)(n=3)	平均錠劑崩解時間(分鐘)(n=3)	脆性(%損耗)(n=10)
1	G	433.8	12.6	3.5	ND
2	G	430.5	18.1	20.3	ND
3	M	423.0	13.2	13.1	ND
4	M	435.0	11.4	2.0	ND
5	N	437.4	6.6	5.0	ND
6	N	438.9	13.3	18.2	ND
7	F	NR	NR	NR	ND
8	F	NR	NR	NR	ND
9	F	NR	NR	NR	ND
10	F	NR	NR	NR	ND
11	J	420.2	12.3	ND	0.32
12	J	421.7	12.2	ND	0.43
13	J	425.4	12.0	ND	0.20
14	J	418.5	11.9	ND	0.39

NR = 未進行操作，粒化品質不良

ND = 未測定

玖、發明說明

以手將部份的顆粒填充至#0明膠膠囊殼中，以達到431毫克之標的顆粒重量。膠囊的填滿程度係依顆粒密度而定。在37°C水中測定膠囊的崩解時間(德國胡杉史坦(Heusenstamm)的Erweka GmbH公司之Erweka ZT72錠劑崩解作用測定儀)。膠囊數據示於第3C表中。

第3C表

操作	藥物形式	平均膠囊重量(毫克)(n=2)	平均膠囊崩解時間(分鐘)(n=2)
1	G	434.2	2.0
2	G	434.4	2.8
3	M	434.5	2.4
4	M	436.7	2.0
5	N	435.1	2.6
6	N	435.4	3.0

第4例

10 其他非二水合阿基黴素配方之濕式粒化作用

自其他結晶型非二水合阿基黴素形式G、M與N(裝料量為58%)，以水製備濕式顆粒。此述的配方為58.2%阿基黴素、作為黏合劑之6%預膠凝澱粉(澱粉1500，美國賓州西點(West Point)的Colorcon公司)、作為填料之30.9%無水磷酸氫鈣、作為崩解劑之2%交聯型羧甲基纖維素鈉鹽(Ac-Di-Sol，美國賓州費城的FMC Biopolymer公司)及作為潤滑劑之2.9%硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉(SLS)(9：1)。

將成份(潤滑劑除外)稱重，及於特布拉(Turbula)振動式攪拌器(瑞士巴塞爾(Basel)的Willy A. Bachofen AG

玖、發明說明

Maschinenfabrik公司)上混合與摻合30分鐘。使用JT費茲磨(Fitzmill)(0.027英吋篩，前置刀，高速)，去除乾燥摻合物的團塊。將經去除團塊的乾燥摻合物置回攪拌器中，再摻合30分鐘。

- 5 在乾燥摻合物(批料量約為300克)中添加約90毫升的水，及使用荷巴特(Hobart)攪拌器(美國俄亥俄州特洛伊(Troy)的Hobart Corporation公司)攪拌成為一濕式質體。在50 °C烘箱中，將該質體乾燥過夜。然後碾磨乾燥顆粒(費茲磨(Fitzmill) JT，0.093英吋篩，前置刀，
10 中等速度)，再摻合15分鐘。在顆粒中添加潤滑劑，再摻合5分鐘。

- 在具有0.262英吋x 0.531英吋的膠囊形工具之單臺壓錠機(由英國利物浦的曼尼斯替(Manesty) F-壓製機)上，壓製顆粒成品。標的錠劑重量為450毫克，及以10
15 個錠劑測定硬度(kP等級)及脆性(100轉/4分鐘)。使用胥如寧格(Schleuniger)錠劑硬度測定儀(瑞士索洛森恩(Solothurn)的Dr. Schleuniger Pharmatron AG公司)及凡德坎普(Vanderkamp)脆性錠劑測定儀(美國北卡羅萊納州凱瑞(Cary)的Vankel公司)，以測定該等錠劑。顆粒與
20 錠劑之數據示於第4表中。

玖、發明說明

第 4 表

操作	藥物形式	顆粒			錠劑	
		原本密度 (克/西西)	振實密度 (克/西西)	平均錠劑重量 毫克 (%CV)	平均錠劑硬度 kP (%CV)	錠劑脆性 (%)
1	N	0.513	0.741	440.6 (2.92%, n=10)	9.5 (13.9%, n=10)	0.19 (n=10)
2	G	0.478	0.676	458.0 (1.46%, n=10)	13.5 (6.2%, n=10)	0.20 (n=10)
3	M	0.508	0.719	441.5 (1.49%, n=10)	9.8 (6.1%, n=10)	0.61 (n=10)

然後使用一盤式塗覆機(美國愛荷華州美利亞(Marion)的 Vector Corporation 公司之型號 HCT30)，進行錠劑的薄膜塗覆作用。將塗覆懸浮液製成 20% 固體物的含水粉紅色 Opadry II(美國賓州西點(West Point)的 Colorcon 公司)塗覆懸浮液。塗覆條件為入口溫度 60°C，出口溫度 40°C，噴灑速率為 5 至 7 毫升/分鐘，盤速為 22 rpm，及霧化作用為 1.5 公斤/平方公分。

10 第 5 例阿基黴素形式 M 的配方之濕式粒化作用

使用水性與非水粒化液，自結晶型非二水合阿基黴素形式 M 的配方(藥物裝料量介於 30% 與 60% 之間)製備濕式顆粒。

在該等配方中，稀釋劑為磷酸氫鈣。該配方包括作為黏合劑之 5% 聚乙炔吡咯酮(PVP、Plasdone C-30，美國紐澤西州威恩(Wayne)的 International Specialty Products 公司)。該配方亦包括作為崩解劑之 5% 交聯型羧甲基纖維素鈉

玖、發明說明

鹽(Ac-Di-Sol，美國賓州費城的FMC Biopolymer公司)。粒化液為水或乙醇95%。所有的配方包括以顆粒外方式添加作為潤滑劑之2%硬脂酸鎂：月桂基硫酸鈉(9：1)。配方組成係示於第5表。

5

第5表

藥物裝料量	稀釋劑	粒化液*
60%	28%磷酸氫鈣	15.3% 乙醇
60%	28%磷酸氫鈣	30.6% 水
45%	43%磷酸氫鈣	13.3% 乙醇
45%	43%磷酸氫鈣	40.8% 水
30%	58%磷酸氫鈣	13.3% 乙醇
30%	58%磷酸氫鈣	40.8% 水

*所列的百分比係相較於乾燥組份量之液體體積量

使用如第1例所述之一種小型規模方法，以將該配方粒化成為10克的批料。以0.1至1.0毫升遞增的方式吸量液體，及混合2至5分鐘直至形成顆粒為止。所有的試樣皆於強制熱風烘箱中，於40^oC乾燥16小時過夜，然後以手過篩通過一個18網孔(1.0毫米)篩。顆粒密度示於第5A表中。

15

第5A表

藥物裝料量	量(克)	所用液體	原本密度(克/西西)	振實密度(克/西西)	顆粒品質
60%	9.8	乙醇	0.429	0.602	良好、硬質
60%	9.8	水	0.392	0.532	中等、軟質
45%	9.8	乙醇	0.529	0.752	良好、硬質
45%	9.8	水	0.392	0.562	中等、軟質
30%	9.8	乙醇	0.645	0.901	良好、硬質
30%	9.8	水	0.429	0.621	中等、軟質

玖、發明說明

在顆粒中添加潤滑劑，每一操作壓製出15個錠劑，然後如第3例所述者測定硬度與崩解時間。就一個417毫克的錠劑而言，60%、45%及30%的藥物裝料量分別提供約250 mgA、約188 mgA及約125 mgA。

- 5 使用凡德坎普(Vanderkamp)脆性錠劑測定儀(美國北卡羅萊納州凱瑞(Cary)的Vankel公司)，進行錠劑脆性測定。所測定的數據係示於第5B表中。

第5B表

藥物裝料量	所用液體	平均錠劑重量(毫克)(n=10)	平均錠劑硬度(kP, n=3)	錠劑脆性損耗百分比(n=10)
60%	乙醇	420.4	12.7	0.28
60%	水	421.3	13.2	0.30
45%	乙醇	424.3	11.7	0.38
45%	水	419.4	12.2	0.20
30%	乙醇	420.2	13.2	0.28
30%	水	426.3	13.2	0.25

10

第6例

阿基黴素形式F的配方之濕式粒化作用

- 使用水性與非水粒化液，自非二水合阿基黴素形式F的配方(藥物裝料量為58%)製備濕式顆粒。本實例的各配
 15 方含有作為稀釋劑之25%乳糖，及二種黏合劑(更詳細地為添加於乾燥摻合物中之10%蔗糖(美國馬里蘭州巴爾地摩之Domino食品公司之美國製糖公司(American Sugar Refining Co.))及經由粒化液添加之聚乙炔吡咯酮(PVP、Plasdone C-30，美國紐澤西州威恩(Wayne)的International Specialty

玖、發明說明

Products 公司))。PVP係溶於三種粒化液中之一者：水、
95%乙醇及50：50的乙醇：水混合物。所有的配方包括作
為顆粒外崩解劑之5%交聯型羧甲基纖維素鈉鹽(Ac-Di-Sol
，美國賓州費城的FMC Biopolymer公司)，及包括作為顆
5 粒外潤滑劑之2%硬脂酸鎂：月桂基硫酸鈉(9：1)。

使用如第1例所述之一種小型規模方法，以進行該配
方之粒化作用。以0.1至1.0毫升遞增的方式吸量液體，及
與9.3克的乾燥摻合物混合3至6分鐘，直至形成顆粒為止
。就乙醇、水及50：50的乙醇：水混合物中之PVP粒化液
10 而言，分別使用30、27與29%粒化量。所用的液體量為2.5
至3毫升，因此在溶液中所添加之固體量係約0.25至0.3%(
以10克最終批料量為基礎)。所有的試樣皆於40 °C乾燥16
小時過夜，然後以手過篩通過一個16網孔(1.2毫米)篩。顆
粒密度示於第6表中。

15

第6表

操作	試樣類型	原本密度 (克/西西)	振實密度 (克/西西)
	本體藥物	0.290	0.439
1	以乙醇粒化	0.409	0.563
2	以水粒化	0.321	0.429
3	以50：50的乙醇：水粒化	0.346	0.474

如第3例所述，將顆粒壓製成10個錠劑，然後測定硬
度與崩解時間。就一個431毫克的錠劑而言，58%的藥物
20 裝料量提供約250 mgA。測定結果示於第6A表中。

玖、發明說明

第 6A 表

操作	平均錠劑重量 (毫克) (n=10)	平均錠劑硬度 (kP) (n=3)	平均錠劑崩解時間 (分鐘) (n=10)
1	434.7	12.8	13.3
2	436.9	12.5	5.3
3	437.5	13.6	8.8

第 7 例阿基黴素形式 F 的配方之濕式粒化作用

- 5 使用水性與非水粒化液及賦形劑，自其他的阿基黴素形式 F 配方(藥物裝料量為 40% 與 58%)製備濕式顆粒。所選擇的稀釋劑為含水乳糖(美國威斯康辛州羅斯柴爾德(Rothschild)的 Foremost Farms USA 公司)與無水磷酸氫鈣。
- 10 黏合劑為羥丙基纖維素(克魯塞爾(Klucel) EXF，美國達拉威爾州威明頓(Wilmington)的 Hercules Incorporated 公司 Aqualon 部門)或聚乙炔吡咯酮(PVP、Plasdone C-30，美國紐澤西州威恩(Wayne)的 International Specialty Products 公司)。
- 15 黏合劑係在以粒化液進行粒化作用之前，以乾燥形式添加至摻合物中。崩解劑為交聯型羧甲基纖維素鈉鹽(Ac-Di- Sol，美國賓州費城的 FMC Biopolymer 公司)或交聯型聚乙炔基吡咯烷酮(PVP-XL，美國紐澤西州威恩(Wayne)的 International Specialty Products 公司)。
- 20 粒化液包括水、乙醇及其 50：50 的混合物。在製錠作用之前，在所有配方中以顆粒外方式添加作為潤滑劑之 2% 硬脂酸鎂：月桂基硫酸鈉(9：1)。配方組成係示於第 7 表。

玖、發明說明

第7表

操作	藥物 裝料量	稀釋劑 29-48%	黏合劑5%	崩解劑 5%	液體 (%)
1	58%	30% 含水乳糖	PVP (C-30)	Ac-Di-Sol	乙醇 (23%)
2	58%	30% 含水乳糖	PVP (C-30)	Ac-Di-Sol	乙醇:水 (50:50) (30%)
3	58%	29% 含水乳糖	克魯塞爾 EXF	Ac-Di-Sol	水 (40%)
4	58%*	29% 磷酸氫鈣	克魯塞爾 EXF	Ac-Di-Sol	水 (50%)
5	40%	48% 磷酸氫鈣	PVP (C-30)	PVP-XL	水 (30%)

*月桂基硫酸鈉與本體藥物預先摻合

使用如第1例所述之一種小型規模方法，以將該配方粒化

5 製成10克批料。各配方在特布拉(Turbula)振動式攪拌器(瑞士
巴塞爾(Basel)的Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik公司)
上預摻合5分鐘。然後如第1例所述者進行該摻合物之粒化作
用。以0.1至1.0毫升遞增的方式吸量液體，及混合4至8分
鐘直至形成顆粒為止。所有的試樣皆於40[°]C乾燥16小時過
10 夜，然後以手過篩通過一個16網孔(1.2毫米)篩。然後將該
顆粒之密度與本體藥物比較，及顆粒間互相比較。緻密化
之量係依配方中所用的組份而異。數據示於第7A表中。

玖、發明說明

第 7A 表

操作	試樣類型	原本密度 (克/西西)	振實密度 (克/西西)
	本體藥物	0.290	0.439
1	以乙醇粒化	0.391	0.562
2	以乙醇：水(50：50)粒化	0.281	0.409
3	以水粒化	0.281	0.391
4	以水粒化	0.310	0.429
5	以水粒化*	0.409	0.562

*40%藥物裝料量

如第3例所述，將顆粒壓製成10個錠劑，然後測定硬
 5 度與崩解時間。就一個431毫克的錠劑而言，58%與40%的
 藥物裝料量分別提供約250 mgA與約172 mgA。測定結果
 示於第7B表中。

第 7B 表

操作	平均錠劑重量 (毫克) (n=10)	平均錠劑硬度 (kP) (n=3)	平均錠劑崩解時間 (分鐘) (n=3)
1	439.5	10.6	7.1
2	437.2	13.4	7.0
3	435.0	11.7	9.3
4	435.0	11.3	8.0
5	438.0	10.6	4.1

10

第8例阿基黴素形式B之濕式粒化作用

在一高剪切粒化器中，使用不同粒化量的水，而自非

玖、發明說明

二水合阿基黴素形式B製備濕式顆粒。該四種配方各含有58.2%阿基黴素形式B、作為黏合劑之6%預膠凝澱粉(澱粉1500，美國賓州西點(West Point)的Colorcon公司)、作為稀釋劑之30.9%無水磷酸氫鈣、作為崩解劑之2%交聯型羧甲基纖維素鈉鹽(Ac-Di-Sol，美國賓州費城的FMC Biopolymer公司)及作為潤滑劑之2.9%硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉(SLS)(9：1)。

對於各為3375克的配方，將阿基黴素與澱粉於一個P-K摻合器(美國賓州東斯橋斯堡(East Stroudsburg)的Patterson- Kelley公司)中摻合。然後使用具有0.027英吋板及前置鏈之高速JT費茲磨(Fitzmill)(美國伊利諾州愛默賀斯特(Elmhurst)的Fitzpatrick公司)，碾磨該摻合物(第1部份)。然後在P-K摻合器中，將磷酸氫鈣與交聯型羧甲基纖維素鈉鹽摻合在一起(第2部份)。在尼洛-菲爾德(Niro-Fielder)高剪切粒化器(美國馬里蘭州哥倫比亞之Niro公司)中製造顆粒。僅以設定於300 rpm之葉輪，將該摻合物混合1分鐘。然後在該四種配方中，各添加自22至37%之不同量的水，及於300 rpm摻合2分鐘。然後啟動切碎機，在低速運作2分鐘，然後於高速運作40秒。後將顆粒排出。

將濕的質體分成二個相等部份以進行乾燥設備研究(盤式乾燥器或流化床)，及於50°C乾燥。在乾燥顆粒中添加硬脂酸鎂，及在P-K摻合器中摻合5分鐘。使用具有13/32英吋標準圓凹形(SRC)錠劑工具之基連恩(Kilian)壓錠機(德國科隆(Koln)的Kilian-IMA公司)，製造錠劑。平均錠劑重量

玖、發明說明

為451毫克，而平均錠劑厚度為0.200英吋。使用胥如寧格(Schleuniger)型號6D的錠劑測定儀(瑞士索洛森恩(Solothurn)的Dr. Schleuniger Pharmatron AG公司)，測定錠劑硬度。使用爾威卡(Erweka)錠劑崩解作用測定儀(德國胡杉史坦(Heusenstamm)的Erweka GmbH公司)，測定來自各操作的6個錠劑之崩解時間。顆粒與錠劑之數據示於第8表中。

第8表

操作	顆粒				錠劑	
	%水	乾燥方法	原本密度 (克/西西)	振實密度 (克/西西)	平均錠劑 硬度(kP)	平均錠劑 崩解時間 (分鐘, n=6)
1	29.6%	盤式乾燥	0.578	0.769	9.8	23.2
2	29.6%	流化床	0.578	0.769	9.8	31.2
3	22.2%	盤式乾燥	0.599	0.752	9.6	29.0
4	22.2%	流化床	0.613	0.752	7.6	46.5
5	37.1%	盤式乾燥	0.599	0.752	12.7	28.5
6	26.9%	盤式乾燥	0.578	0.699	11.5	32.0
7	26.9%	流化床	0.613	0.752	9.7	54.0

10

第9例

阿基黴素溶解度之測定

如下分析數種不同的阿基黴素形式在濕式粒化方法所用的典型液體中之平衡溶解度。

15 測定阿基黴素形式A、F、G、J、M及N在水、異丙醇

玖、發明說明

(IPA)、95%乙醇(EtOH)及67%與33%醇類的水/醇類混合物中之平衡溶解度。在各試驗液體中，添加過量的固態阿基黴素，及藉由設定於每分鐘7圈(RPM)之拉奎克旋轉式混合器(Labquake Rotating Mixer[®])加以混合。在各條件下進行二重複的試樣。添加過量的藥物物質，以達到飽和。一旦達到飽和之後，將試樣旋轉48小時，及取樣間隔為24與48小時。阿基黴素形式A亦進行7天的平衡溶解度分析，以確保48小時之後之平衡狀態。在各取樣間隔時，將約一半的試樣(1毫升)轉移至一個聚乙烯微離心管中，及使用微量離心機型號#5403於15,000 RPM離心20分鐘。在離心之後，吸出液體層，及以4：6之0.04M磷酸氫鉀(酸鹼值為8)：乙腈加以稀釋。依此方式繼續稀釋，直至尖峰區域位於標準之線性曲線範圍(0.15至1.5 mgA/毫升)之內為止。以具有210 nm的紫外線偵測作用之HPLC(美國達拉威爾州威明頓(Wilmington)的Agilent Technologies公司)分析試樣。藉由相對於標準曲線(以阿基黴素形式A為基礎)之線性迴歸，計算試樣數據。

阿基黴素形式的平衡溶解度結果如下。

形式A在24小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.10；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.30；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.48；在100%純乙醇中為219.74；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為5.50；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為68.71；及在100%純異丙醇中為291.91。

玖、發明說明

形式A在48小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.14；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.23；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.25；在100%純乙醇中為211.59；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為5.25；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為67.70；及在100%純異丙醇中為280.91。

形式A在7天之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.11；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.27；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.02；在100%純乙醇中為214.76；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為5.25；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為66.63；及在100%純異丙醇中為286.45。

形式F在24小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.19；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為0.98；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.86；在100%純乙醇中為228.34；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為10.04；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為94.09；及在100%純異丙醇中為367.02。

形式F在48小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.21；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.06；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.56；在100%純乙醇中為229.87；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為9.41；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為79.90；及在100%純異丙醇中為362.64。

玖、發明說明

形式G在24小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.21；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為0.94；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.52；在100%純乙醇中為221.46；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為8.29；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為88.74；及在100%純異丙醇中為313.04。

形式G在48小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.23；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.05；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.03；在100%純乙醇中為221.49；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為6.87；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為79.85；及在100%純異丙醇中為311.38。

形式J在24小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.18；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為0.95；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.15；在100%純乙醇中為224.77；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為9.81；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為113.05；及在100%純異丙醇中為315.94。

形式J在48小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.22；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為0.99；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為26.30；在100%純乙醇中為208.99；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為9.40；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為106.51；及在100%純異丙醇中為295.88。

玖、發明說明

形式M在24小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.22；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為0.97；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為25.86；在100%純乙醇中為211.38；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為8.56；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為110.67；及在100%純異丙醇中為333.39。

形式M在48小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.21；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.10；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.00；在100%純乙醇中為222.38；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為8.92；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為82.95；及在100%純異丙醇中為353.19。

形式M在72小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為71.35；及在100%純異丙醇中為322.55。

形式N在24小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.20；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.06；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.33；在100%純乙醇中為228.14；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為9.23；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為113.08；及在100%純異丙醇中為334.22。

形式N在48小時之溶解度(以mgA/毫升為單位)：於水中為0.24；在位於水中的33%(體積/體積)乙醇中為1.11；在位於水中的67%(體積/體積)乙醇中為27.20；在100%純

玖、發明說明

乙醇中為225.78；在位於水中的33%(體積/體積)異丙醇中為7.36；在位於水中的67%(體積/體積)異丙醇中為106.48；及在100%純異丙醇中為322.91。

除了形式A(二水合物)以外，阿基黴素形式的整體溶解度係可比較的；其顯示形式A在純水中的溶解度約為其他所有形式的一半，及形式A在異丙醇溶液中的溶解度較低。在乙醇中，所有的阿基黴素形式似乎具有相近的溶解度。在所有情況下，親脂性較高的異丙醇係優於乙醇之一溶劑/共溶劑。

10 【圖式簡單說明】

無

【圖式之主要元件代表符號表】

無

肆、中文發明摘要

本發明係有關形成非二水合阿基黴素(Azithromycin)顆粒之一種方法，其包括將非二水合阿基黴素粉粒與一粒化量的粒化液及選擇性地與一或多種賦形劑粉粒混合，以形成包含非二水合阿基黴素與粒化液之濕式顆粒。然後將顆粒乾燥，以除去粒化液。

本發明進一步有關一種藥學組成物，其包括一種非二水合阿基黴素及至少一種藥學上可接受的賦形劑之顆粒。

本發明亦有關包括非二水合阿基黴素顆粒之藥學配方。

本發明進一步有關二水合阿基黴素顆粒，其中該顆粒包括98%以上的二水合阿基黴素，及佔總重約2%至0%之一或多種藥學上可接受的賦形劑。

伍、英文發明摘要

The present invention relates to a method of forming non-dihydrate azithromycin granules, comprising mixing non-dihydrate azithromycin particles, with a granulating amount of a granulating liquid, and, optionally, with particles of one or more excipients, to form wet granules which comprise non-dihydrate azithromycin and the granulating liquid. The granules are then dried to remove the granulating liquid.

The invention further relates to a pharmaceutical composition comprising granules of a non-dihydrate azithromycin and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The invention also relates to pharmaceutical formulations comprising granules of non-dihydrate azithromycin.

The invention further relates to granules of dihydrate azithromycin wherein the granules comprises 98% or more dihydrate azithromycin and from about 2% to 0%, total weight, of one or more pharmaceutically acceptable excipients.

拾、申請專利範圍

1. 一種形成非二水合阿基黴素顆粒之方法，其包括：
 - (a)混合
 - (i)非二水合阿基黴素粉粒，
 - (ii)一液化量之一種粒化液，及
 - 5 (iii)選擇性地一或多種藥學上可接受的賦形劑之粉粒；以形成濕式顆粒，其中該濕式顆粒包括非二水合阿基黴素與粒化液；及
 - (b)將濕式顆粒乾燥以除去粒化液，及藉此形成非
- 10 二水合阿基黴素顆粒。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該非二水合阿基黴素為結晶型。
3. 如申請專利範圍第1或2項之方法，其中該非二水合阿基黴素粉粒係選自下列群中：非二水合阿基黴素粉末
- 15 與非二水合阿基黴素顆粒。
4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該非二水合阿基黴素係選自下列群中：阿基黴素形式B、D、E、G、H、J、M、N、O、P、Q、R及其混合物。
5. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該非二水合阿基
- 20 黴素為阿基黴素形式F。
6. 如申請專利範圍第1、2、3、4與5項之方法，其中該粒化液係選自下列群中：一種水性液體與一種非水液體。
7. 一種藥學組成物，其包括一種非二水合阿基黴素之顆

拾、申請專利範圍

粒及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

8. 如申請專利範圍第7項之藥學組成物，其中該非二水合阿基黴素係選自下列群中：阿基黴素形式B、D、E、G、H、J、M、N、O、P、Q、R及其混合物。
- 5 9. 如申請專利範圍第7項之藥學組成物，其中該非二水合阿基黴素包括阿基黴素形式F。
10. 一種藥學配方，其包括一錠劑、用於懸浮液之小藥囊或粉末，其包括：
 - a)一種非二水合阿基黴素之顆粒；及
 - 10 b)至少一種藥學上可接受的賦形劑。
11. 一種藥學配方，其包括：
 - a)一膠囊；
 - b)一種非二水合阿基黴素之顆粒；及
 - c)至少一種藥學上可接受的賦形劑。
- 15 12. 如申請專利範圍第10與11項之藥學配方，其中該非二水合阿基黴素係選自下列群中：阿基黴素形式B、D、E、G、H、J、M、N、O、P、Q、R及其混合物。
13. 如申請專利範圍第10與11項之藥學配方，其中該非二水合阿基黴素包括阿基黴素形式F。
- 20 14. 一種藥學配方，其包括：
 - a)二水合阿基黴素之顆粒，其中該顆粒實質上包括98%以上的二水合阿基黴素，及總重2%以下之一或多種藥學上可接受的賦形劑；及
 - b)至少一種藥學上可接受的賦形劑。

拾、申請專利範圍

15. 一種用以治療一哺乳類動物中之一細菌或原生動物感染之藥學組成物，其包括一有效量之如申請專利範圍第10、11、12、13或14項之藥學組成物。

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無